

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

Offenlegungsschrift

DE 36 17 883 A1

(21) Aktenzeichen: P 36 17 883.7
(22) Anmeldetag: 28. 5. 86
(43) Offenlegungstag: 4. 12. 86

(51) Int. Cl. 4:

C07J 41/00

C 07 J 1/00

C 07 J 21/00

C 07 J 71/00

A 61 K 31/565

A 61 K 31/58

DE 36 17 883 A1

(30) Unionspriorität: (32) (33) (31)

31.05.85 GB 8513723

(71) Anmelder:

Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Mailand/Milano, IT

(74) Vertreter:

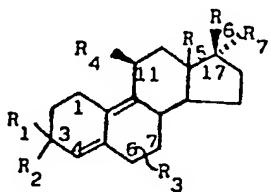
Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing.
Dr.rer.nat.; Lehn, W., Dipl.-Ing.; Füchsle, K.,
Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Brauns, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Görg, K.,
Dipl.-Ing.; Kohlmann, K., Dipl.-Ing.; Kolb, H.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Ritter und Edler von
Fischern, B., Dipl.-Ing.; Pat.-Anw.; Nette, A.,
Rechtsanw., 8000 München

(72) Erfinder:

Faustini, Franco, Mailand/Milano, IT; D'Alessio,
Roberto, Cinisello Balsamo, Mailand/Milano, IT;
Villa, Vittoria; Salle, Enrico di, Mailand/Milano, IT

(54) In 11 β -Stellung substituierte Steroide und Verfahren zu deren Herstellung

Die neuen, in 11 β -Stellung substituierten Steroide der
Formel:



und ihre pharmazeutisch oder veterinär unbedenklichen
Salze zeigen Antiprogesteron- und antiglucocorticoide Akti-
vität und sind brauchbar für die Behandlung von hormonab-
hängigen Tumoren. In der Formel haben R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆
und R₇ die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

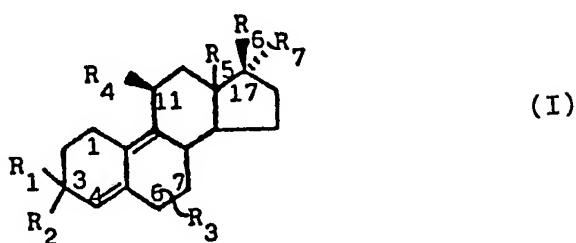
DE 36 17 883 A1

5

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel:

10



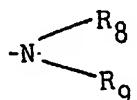
15 worin

R_1 und R_2 beide Wasserstoff bedeuten oder R_1 und R_2 zusammen die Gruppe Oxo oder die Gruppe $=CH_2$ bilden; R_3 einen Substituenten am Kohlenstoffatom 6 oder 7 bedeutet, der aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und Alkinyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen gewählt ist;

20

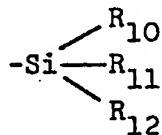
R_4 eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_n-A-Z$ bedeutet, worin n für Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht; A eine Bindung bedeutet oder einen Cycloalkyrring mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, einen Phenylring oder einen gesättigten oder ungesättigten monocyclischen Heteroring, der ein oder mehrere aus O, S und N gewählte Heteroatome enthält, darstellt; und Z steht für (a) Wasserstoff, (b) eine Gruppe der Formel:

30

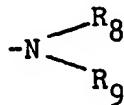


worin R_8 und R_9 unabhängig voneinander jeweils

Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten oder R₈ und R₉ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten monocyclischen Heteroring, der ein oder mehrere aus O, S und N gewählte Heteroatome enthält, bilden; (c) eine Gruppe der Formel:



worin R₁₀, R₁₁ und R₁₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten; (d) eine Gruppe der Formel -O-(CH₂)_p-R₁₃, worin p für Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht und R₁₃ Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel:

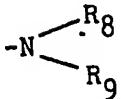


worin R₈ und R₉ wie oben definiert sind, bedeutet; oder (e) Halogen oder eine Halogenalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R₅ Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet; R₆ Hydroxyl bedeutet und R₇ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Alkinyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet oder R₆ und R₇ zusammen die Gruppe =CH₂ bilden; und die pharmazeutisch oder veterinär unbedenklichen Salze davon.

2. Verbindungen der in Anspruch 1 angegebenen Formel I, worin R₁ und R₂ zusammen eine Oxogruppe bilden; R₃ Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet; R₄ eine Gruppe der Formel -(CH₂)_n-A-Z bedeutet, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, A eine Bindung bedeutet und

Z eine Gruppe der Formel:



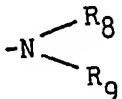
- bedeutet, worin R_8 und R_9 unabhängig voneinander jeweils
 5 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen be-
 deuten; R_5 Alkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet;
 R_6 Hydroxyl bedeutet; und R_7 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlen-
 stoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder
 Alkinyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet; und die
 10 pharmazeutisch oder veterinär unbedenklichen Salze davon.

3. Als Verbindungen nach Anspruch 1:

- 6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(3-N,N-di-
 methylaminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
 15 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(3-N,N-di-
 methylaminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(3-N,N-di-
 methylaminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
 20 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(3-N,N-di-
 methylaminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
 und die pharmazeutisch und veterinär unbedenklichen Salze
 davon.

4. Verbindungen der in Anspruch 1 angegebenen

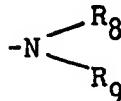
- 25 Formel I, worin R_1 und R_2 zusammen eine Gruppe Oxo oder
 $=\text{CH}_2$ bilden; R_3 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen be-
 deuten; R_4 eine Gruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_n-\text{A-Z}$ bedeutet,
 worin n für 0 steht, A Phenyl bedeutet und Z steht für
 (i) eine Gruppe der Formel:



worin R_8 und R_9 unabhängig voneinander jeweils Wasser-
 stoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder (ii) eine Gruppe der Formel $-O-(CH_2)_p-R_{13}$, worin p für 1 oder 2 steht und R_{13} Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel:

5



worin R_8 und R_9 wie oben definiert sind, bedeutet, oder
 (iii) Halogen oder eine Halogenalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen; R_5 Alkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen
 10 bedeutet; R_6 Hydroxyl bedeutet; und R_7 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Alkinyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet; und die pharmazeutisch und veterinär unbedenklichen Salze davon.

15

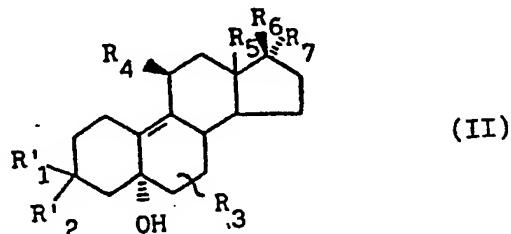
5. Als Verbindungen nach Anspruch 1:

- 6β -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-dimethylamino-phenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 6β -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-trifluoromethylphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 6β -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-N,N-dimethylaminoethoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 7α -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 7α -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-trifluoromethylphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 7α -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-N,N-dimethylaminoethoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 6β -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-methoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 6β -Ethyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 6β -Ethyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-trifluoromethylphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;

6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-N,N-di-methylaminoethoxyphenyl)-4,5 α ,10-östradien-3-on;
 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5 α ,10-östradien-3-on;
 5 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-trifluoromethylphenyl)-4,5 α ,10-östradien-3-on;
 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-N,N-di-methylaminoethoxyphenyl)-4,5 α ,10-östradien-3-on;
 10 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-methoxyphenyl)-4,5 α ,10-östradien-3-on;
 6 β -Methyl-3-methylen-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5 α ,10-östradien;
 7 α -Methyl-3-methylen-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5 α ,10-östradien;
 15 und gegebenenfalls die pharmazeutisch oder veterinär unbedenklichen Salze davon.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen
 der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder deren
 20 pharmazeutisch oder veterinär unbedenklichen Salzen, da-
 durch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der
 Formel:

25



30 worin R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 de-
 finiert sind und R'₁ und R'₂ beide Wasserstoff bedeuten
 oder zusammen eine geschützte Oxogruppe oder die Gruppe
 =CH₂ bilden, Wasser abspaltet und gegebenenfalls eine
 Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der

Formel I überführt und/oder gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I in ihr pharmazeutisch oder veterinär unbedenkliches Salz überführt oder eine freie Verbindung aus einem Salz erhält und/oder gegebenenfalls ein Gemisch von Isomeren der Formel I in die einzelnen Isomeren auftrennt.

7. Pharmazeutisches oder veterinäres Präparat, dadurch gekennzeichnet, dass es einen geeigneten Träger und/oder ein geeignetes Verdünnungsmittel und als wirksames Prinzip eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein pharmazeutisch oder veterinär unbedenkliches Salz davon enthält.

8. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 für die Verwendung als Antiprogesteron- und antiglucocorticoides Mittel und bei der Behandlung von hormonabhängigen Tumoren.

9. Pharmazeutisches oder veterinäres Präparat nach Anspruch 7 für die Verwendung als Antiprogesteron- und antiglucocorticoides Mittel und bei der Behandlung von hormonabhängigen Tumoren.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 für die Herstellung eines pharmazeutischen oder veterinären Präparates nach Anspruch 7 für die Verwendung als Antiprogesteron- und antiglucocorticoides Mittel und bei der Behandlung von hormonabhängigen Tumoren.

20-005-0
3617883

-8-
7

FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MAILAND / ITALIEN

In 11β-Stellung substituierte Steroide und Verfahren zu
deren Herstellung

FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MAILAND / ITALIEN

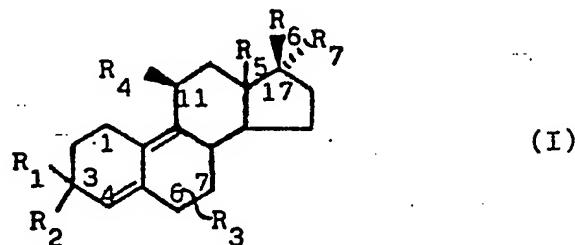
5 In 11 β -Stellung substituierte Steroide und Verfahren zu
deren Herstellung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue, in 11 β -Stellung substituierte Steroide, auf ein Verfahren 10 zu deren Herstellung und auf pharmazeutische oder veteri- näre Präparate, die diese Verbindungen enthalten.

A

Die erfindungsgemässen Verbindungen entsprechen der Formel:

15



20

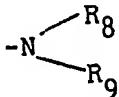
worin

R₁ und R₂ beide Wasserstoff bedeuten oder R₁ und R₂ zusammen die Gruppe Oxo oder die Gruppe =CH₂ bilden; 25 R₃ einen Substituenten am Kohlenstoffatom 6 oder 7 bedeutet, der aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und Alkinyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen gewählt ist; 30 R₄ eine Gruppe der Formel -(CH₂)_n-A-Z bedeutet, worin n für 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht, A eine Bindung bedeutet oder einen Cycloalkyrring mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, einen Phenylring oder einen gesättigten oder ungesättigten monocyclischen

- 2 -
9

Heteroring, der ein oder mehrere aus O, S und N gewählte Heteroatome enthält, darstellt und Z steht für (a) Wasserstoff, (b) eine Gruppe der Formel:

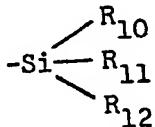
5



10

worin R_8 und R_9 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten oder R_8 und R_9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten monocyclischen Heteroring bilden, der ein oder mehrere aus O, S und N gewählte Heteroatome enthält, (c) eine Gruppe der Formel:

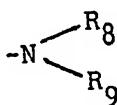
15



20

worin R_{10} , R_{11} und R_{12} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, (d) eine Gruppe der Formel $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}_{13}$, worin p für 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht und R_{13} Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel:

25



worin R_8 und R_9 wie oben definiert sind, bedeutet, oder (e) Halogen oder eine Halogenalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R_5 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet; 30 R_6 Hydroxyl bedeutet und R_7 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Alkinyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet oder R_6 und R_7 zusammen die Gruppe $=\text{CH}_2$ bilden.

-3-
10

Die Erfindung umfasst auch die pharmazeutisch oder veterinär unbedenklichen Salze der Verbindungen der Formel I sowie alle möglichen Isomeren der Formel I und deren Gemische.

5

In dieser Beschreibung können die Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen verzweigt oder unverzweigt sein.

10 Eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl.

Eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise Vinyl oder Allyl.

15

Eine Alkinylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise Ethinyl, 1-Propinyl oder 2-Propinyl.

20

Ein Halogenatom ist vorzugsweise Chlor oder Fluor, insbesondere Fluor.

25

Eine Halogenalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise eine Di-halogen- oder Tri-halogenalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Difluormethyl oder Trifluormethyl.

30

Wenn A in der obigen Definition von R_4 einen Cycloalkyrring mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeutet, handelt es sich vorzugsweise um Cyclopentyl oder Cyclo-

hexyl.

Wenn A einen gesättigten oder ungesättigten monocyclischen Heteroring der oben erwähnten Art bedeutet, handelt es sich vorzugsweise um eine Piperidyl- oder

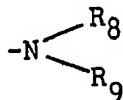
-
A
M

Pyridylgruppe.

Falls A einen oben in Bezug auf Formel I definierten Cycloalkyl- oder Phenyl- oder monocyclischen Heteroring bedeutet, stellt Z einen Substituenten in einer beliebigen Stellung des genannten Ringes dar.

5 Wenn Z eine Gruppe der Formel:

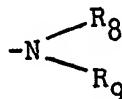
10



bedeutet, worin R_8 und R_9 unabhängig voneinander jeweils Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, handelt es sich vorzugsweise um Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, 15 insbesondere Methyl oder Ethyl.

Wenn Z eine Gruppe der Formel:

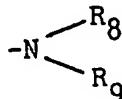
20



bedeutet, worin R_8 und R_9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen monocyclischen Heteroring der vorstehend erwähnten Art bilden; handelt es sich vorzugsweise um Piperazinyl, Imidazolidinyl, Morpholino oder 25 Piperidino.

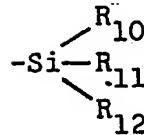
Das gleiche trifft für die Definition von R_{13} zu, wenn dieses eine Gruppe der Formel:

30



bedeutet.

Wenn Z eine Gruppe der Formel:

~~12~~

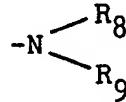
der oben definierten Art bedeutet, sind R_{10} , R_{11} und R_{12}
 5 vorzugsweise gleich und bedeuten eine Alkylgruppe mit 1
 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl.

Vorzugsweise bedeutet R_3 Alkyl mit 1 bis 6 Koh-
 lenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl.

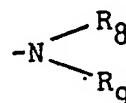
10

Vorzugsweise bedeutet R_4 eine Gruppe der Formel
 $-(\text{CH}_2)_n-\text{A-Z}$, worin entweder
 1) n für 1, 2 oder insbesondere 3 steht, A eine Bindung
 bedeutet und Z eine Gruppe der Formel:

15

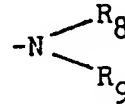


bedeutet, worin R_8 und R_9 wie oben definiert sind;
 oder worin
 20 2) n für 0 steht, A Phenyl bedeutet und Z steht für
 (i) eine Gruppe der Formel:



25 worin R_8 und R_9 wie oben definiert sind, oder (ii)
 eine Gruppe der Formel $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}_{13}$, worin p für 1
 oder 2 steht und R_{13} Wasserstoff oder eine Gruppe der
 Formel:

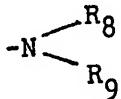
30



bedeutet, worin R_8 und R_9 wie oben definiert sind,
 oder (iii) Halogen oder eine Halogenalkylgruppe mit
 1 bis 6 Kohlenstoffatomen.

- 6 -
13

Bevorzugte Gruppen der Formel:



5 sind Amino und Dimethylamino.

Bevorzugte Gruppen der Formel $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}_{13}$ sind
Methoxy, Amino-ethoxy und Dimethylamino-ethoxy.

10 Ein bevorzugtes Halogen ist Fluor, und bevor-
zugte Halogenalkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen
sind Difluormethyl und insbesondere Trifluormethyl.

15 Spezifische Beispiele von bevorzugten Bedeutun-
gen von R_4 sind Dimethylamino-propyl, Dimethylamino-phenyl,
Dimethylamino-ethoxy-phenyl, Methoxy-phenyl und Trifluor-
methyl-phenyl.

20 Vorzugsweise bedeutet R_5 Methyl oder Ethyl, ins-
besondere Methyl.

25 Vorzugsweise bedeutet R_7 Alkyl mit 1 bis 6 Koh-
lenstoffatomen oder Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen
oder, was am meisten bevorzugt wird, Alkinyl mit 2 bis 5
Kohlenstoffatomen, insbesondere 1-Propinyl.

Wie bereits erwähnt, umfasst die Erfindung auch
die pharmazeutisch oder veterinär unbedenklichen Salze
der Verbindungen der Formel I.

30 Diese Salze können Salze mit entweder anorgani-
schen oder organischen, pharmazeutisch oder veterinär un-
bedenklichen Säuren sein. Beispiele von anorganischen Säu-
ren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure,

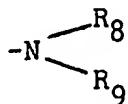
~~-X-~~

Schwefelsäure und Phosphorsäure; Beispiele von organischen Säuren sind Essigsäure, Ameisensäure, Propionsäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Methansulfonsäure
5 und Ethansulfonsäure.

In der obigen Formel I und in den folgenden Formeln bedeutet eine gestrichelte Linie (····) einen Substituenten in der α -Konfiguration, das heisst unterhalb der Ebene des Ringes; eine keilförmige Linie (—) bedeutet einen Substituenten in der β -Konfiguration, das heisst oberhalb der Ebene des Ringes; eine gewellte Linie (~) bedeutet, dass ein Substituent in der α - oder in der β -Konfiguration oder in beiden vorliegen kann.
10

Wenn somit eine Formel einen Substituenten mit einer aus einer gewellten Linie bestehenden Bindung aufweist, kann die Formel eine Verbindung bedeuten, die den Substituenten lediglich in der α -Konfiguration oder lediglich in der β -Konfiguration aufweist, oder die Formel kann ein Gemisch von sowohl Verbindungen mit dem Substituenten in der α -Konfiguration als auch Verbindungen mit dem Substituenten in der β -Konfiguration bedeuten.
15
20

Eine bevorzugte Klasse von erfindungsgemässen Verbindungen sind die Verbindungen der Formel I, worin R_1 und R_2 zusammen eine Oxogruppe bilden; R_3 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet; R_4 eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_n-A-Z$ bedeutet, worin n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht, A eine Bindung bedeutet und Z eine Gruppe der Formel:
25
30

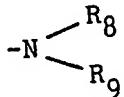


35 bedeutet, worin R_8 und R_9 unabhängig voneinander jeweils

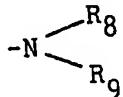
Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten; R₅ Alkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet; R₆ Hydroxyl bedeutet; und R₇ Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Alkinyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet; und die pharmazeutisch oder veterinär unbedenklichen Salze davon.

Eine andere bevorzugte Klasse von erfindungsgemässen Verbindungen sind die Verbindungen der Formel 10 I, worin R₁ und R₂ zusammen eine Gruppe Oxo oder =CH₂ bilden; R₃ Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet; R₄ eine Gruppe der Formel -(CH₂)_n-A-Z bedeutet, worin n für 0 steht, A Phenyl bedeutet und Z steht für (i) eine Gruppe der Formel:

15



worin R₈ und R₉ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, 20 oder (ii) eine Gruppe der Formel -O-(CH₂)_p-R₁₃, worin p für 1 oder 2 steht und R₁₃ Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel:



25

bedeutet, worin R₈ und R₉ wie oben definiert sind, oder (iii) Halogen oder eine Halogenalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen; R₅ Alkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet; R₆ Hydroxyl bedeutet; und R₇ Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Alkinyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet; und die pharmazeutisch oder veterinär unbedenklichen Salze davon.

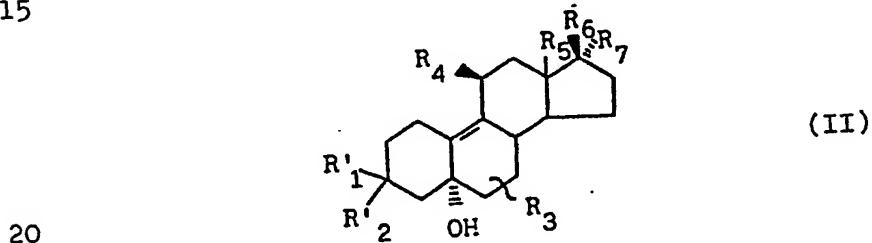
Spezifische Beispiele von bevorzugten erfundensgemäßen Verbindungen sind:

- 6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 5 6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(3-N,N-dimethylaminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-trifluormethylphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 10 6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-N,N-dimethylaminoethoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 15 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-trifluormethylphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-N,N-dimethylaminoethoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 10 6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-methoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 20 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(3-N,N-dimethylaminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 25 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-trifluormethylphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-N,N-dimethylaminoethoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 30 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(3-N,N-dimethylaminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-trifluormethylphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;

- 7 α -Ethy1-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-N,N-di-methylaminoethoxyphenyl)-4,5,9,10-östradien-3-on;
 7 α -Ethy1-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-methoxy-phenyl)-4,5,9,10-östradien-3-on;
 5 6 β -Methyl-3-methylen-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5,9,10-östradien;
 7 α -Methyl-3-methylen-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5,9,10-östradien;
 10 und gegebenenfalls die pharmazeutisch oder veterinär un-
 bedenklichen Salze davon.

Die Verbindungen der Formel I werden mittels eines Verfahrens hergestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man aus einer Verbindung der Formel:

15



20

- worin R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ wie oben definiert sind und R'₁
 und R'₂ beide Wasserstoff bedeuten oder zusammen eine
 geschützte Oxogruppe oder die Gruppe =CH₂ bilden, Wasser
 25 abspaltet und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel
 I in eine andere Verbindung der Formel I überführt und/
 oder gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I in ein
 pharmazeutisch oder veterinär unbedenkliches Salz davon
 überführt oder eine freie Verbindung aus einem Salz er-
 30 hält und/oder gewünschtenfalls ein Gemisch von Isomeren
 der Formel I in die einzelnen Isomeren auftrennt.

Wenn R'₁ und R'₂ in einer Verbindung der Formel II zusammen eine geschützte Oxogruppe bilden, kann

die Oxogruppe als Acetal oder Thioacetal, z.B. Dimethoxy-acetal, Diethoxyacetal, Dimethylthioacetal oder Diethyl-thioacetal, oder als Ketal oder Thioketal, z.B. als Ethylendioxyketal oder Ethylendithioketal, insbesondere 5 als Ethylendioxyketal, geschützt sein.

Die Wasserabspaltung aus einer Verbindung der Formel II kann mit einem geeigneten Wasserabspaltungs-mittel, das z.B. eine Mineralsäure, vorzugsweise eine 10 konzentrierte Mineralsäure, wie z.B. Salzsäure oder Schwefelsäure, sein kann, oder auch mit einem Sulfon-säureharz ausgeführt werden.

Die Reaktion kann in einem inerten, organischen, 15 vorzugsweise wasserfreien Lösungsmittel, wie beispielswei-se Methanol, Ethanol, Benzol, Toluol, n-Hexan oder Cyclo-hexan, bei einer Temperatur, die annäherungsweise zwischen ca. 0 °C und ca. 50 °C variiert, vorzugsweise bei Raumtem-peratur, ausgeführt werden.

20 Wenn die Reaktion mit einer Verbindung der For-mel II ausgeführt wird, worin R'₁ und R'₂ zusammen eine geschützte Oxogruppe der oben definierten Art bilden, tritt die Entfernung der Schutzgruppe gleichzeitig mit 25 der Wasserabspaltung ein.

Die fakultative Ueberführung einer Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I kann nach bekannten Verfahren ausgeführt werden.

30 Eine fakultative Ueberführung kann z.B. die Ueberführung einer Verbindung der Formel I, worin R₁ und R₂ zusammen eine Oxogruppe bilden, in die entsprechende Verbindung der Formel I, worin R₁ und R₂ beide Wasser-

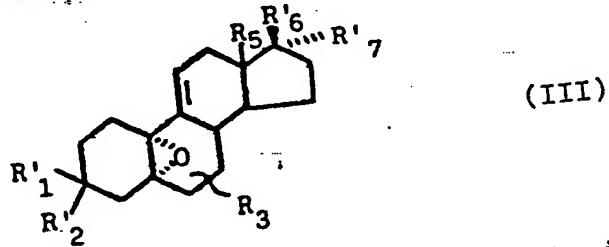
- stoff bedeuten, sein: Diese Ueberführung kann z.B. ausgeführt werden, indem man zuerst das 3-Oxo-derivat (Verbindung der Formel I, worin R_1 und R_2 zusammen Oxo bilden) mit Ethandithiol in Methanol und in Gegenwart von Bortrifluorid als Katalysator umsetzt, wobei man das entsprechende 3,3-Ethylen-dithio-ketal erhält, und zweitens das letztere nach bekannten Methoden reduziert, um die entsprechende Verbindung der Formel I zu erhalten, worin R_1 und R_2 beide Wasserstoff bedeuten.
- 10 Insbesondere kann z.B. eine selektive Reduktion unter Anwendung der bekannten Methoden für die Reduktion von Thioketalen, die in der organischen Chemie beschrieben sind, erhalten werden; beispielsweise kann ein Alkalimetall, wie z.B. Li, Na oder K, in flüssigem Ammoniak nach beispielsweise der von R.E. Ireland et al. in J. Amer. Chem. Soc. 1958, 80, 4604, beschriebenen Verfahrensweise oder Raneynickel gemäss beispielsweise der von L.F. Fieser in J. Am. Chem. Soc. 70, 1945, 1954, beschriebenen Verfahrensweise verwendet werden.
- 15 Gemäss einer anderen fakultativen Ueberführung kann eine Verbindung der Formel I, worin R_1 und R_2 zusammen eine Oxogruppe bilden, in die entsprechende Verbindung der Formel I übergeführt werden, worin R_1 und R_2 zusammen die Gruppe $=CH_2$ bilden. Diese Ueberführung kann z.B. ausgeführt werden durch Behandlung mit einem Wittig-Reagens der Formel $(\emptyset)_3P^{(+)}-CH_3 \cdot Hal^{(-)}$, worin \emptyset Phenyl oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und Hal Brom oder Chlor bedeutet, nach bekannten Verfahrensweisen; beispielsweise kann die Reaktion ausgeführt werden unter Anwendung eines geringen Ueberschusses des Wittig-Reagens, wobei man in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydro-

furan, n-Hexan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäureamid, und in Gegenwart einer Base, die z.B. Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat sein kann, bei einer Temperatur zwischen ca. 0 °C und der Rückflusstemperatur des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur, arbeitet.

Auch die fakultative Ueberführung einer Verbindung der Formel I in ein Salz davon und die Herstellung einer freien Verbindung aus einem Salz können nach bekannten Methoden ausgeführt werden.

Herkömmliche Verfahrensweisen, wie beispielsweise fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie, können zur Trennung eines Gemisches von Isomeren in die einzelnen Isomeren befolgt werden.

Eine Verbindung der Formel II kann mittels eines Verfahrens hergestellt werden, bei dem man 20 1) eine Verbindung der Formel:

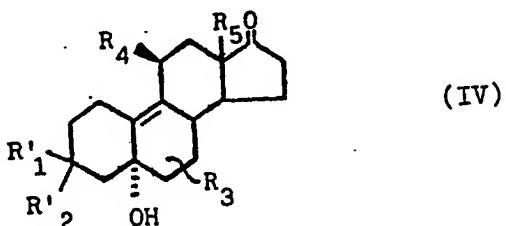


worin R'1, R'2, R3 und R5 wie oben definiert sind, R'6 Hydroxyl bedeutet und R'7 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Alkinyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, mit einer metallorganischen Verbindung, die 30 die Gruppe R4 enthält, wobei R4 wie oben definiert ist, umgesetzt, so dass man eine Verbindung der Formel II erhält, worin R6 Hydroxyl bedeutet und R7 Wasserstoff,

Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Alkinyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, und gewünschtenfalls

- 2) eine Verbindung der Formel II, worin R₆ Hydroxyl bedeutet und R₇ Wasserstoff bedeutet, oxidiert, so dass man eine Verbindung der Formel:

10



erhält, worin R'₁, R'₂, R₃, R₄ und R₅ wie oben definiert sind, und dann

- 15 3) eine Verbindung der Formel IV mit einem Wittig-Reagens der Formel $(\emptyset)_3P^{(+)}-\text{CH}_3\cdot\text{Hal}^{(-)}$, worin \emptyset und Hal wie oben definiert sind, umgesetzt, so dass man eine Verbindung der Formel II erhält, worin R₆ und R₇ zusammen 20 die Gruppe =CH₂ bilden.

Die metallorganische Verbindung, die die Gruppe R₄ enthält und für die Reaktion mit der Verbindung der Formel III verwendet wird, kann z.B. (R₄)₂CuLi oder R₄Li 25 oder R₄MgX, worin X Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Iod, bedeutet, sein.

- 30 Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines Cuprosalzes nach bekannten Verfahren ausgeführt, beispielsweise wie von G. Teutsh in Tetr. Lett. 22, 2021 (1979) beschrieben.

Die fakultative Oxidation einer Verbindung der Formel II, worin R₆ Hydroxyl bedeutet und R₇ Wasser-

stoff bedeutet, um eine Verbindung der Formel IV zu erhalten, kann nach bekannten Oxidationsmethoden ausgeführt werden; z.B. mit Dicyclohexyl-carbodiimid und Pyridin in Gegenwart von Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur.

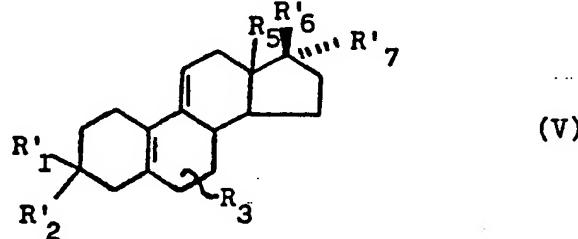
5

Für die Umsetzung zwischen einer Verbindung der Formel IV und einem Wittig-Reagens der Formel $(\text{O})_3\text{P}^{(+)}-\text{CH}_3 \cdot \text{Hal}^{(-)}$ können ähnliche Bedingungen angewandt werden, wie sie oben für die analoge Umsetzung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 und R_2 eine Oxogruppe bilden, beschrieben wurden.

Die Verbindungen der Formel III können hergestellt werden durch Epoxidieren einer Verbindung der

15 Formel:

20

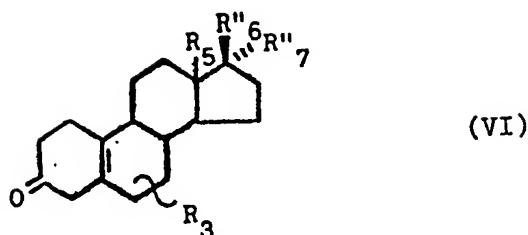


worin R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_5 , R'_6 und R'_7 wie oben definiert sind. Die Epoxidierungsreaktion kann nach bekannten Methoden ausgeführt werden, beispielsweise wie von L. Nedelec in Bull. Soc. Chim. France 7, 2548, 1970 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel V können ihrerseits mittels eines mehrstufigen Verfahrens erhalten werden, bei dem man

- 1) eine Verbindung der Formel:

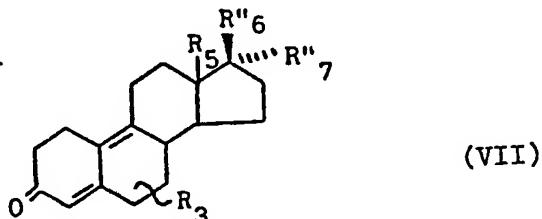
5



10

worin R_3 und R_5 wie oben definiert sind, R''_6 eine freie oder veresterte Hydroxylgruppe bedeutet und R''_7 Wasserstoff bedeutet, der Bromierung und Dehydrobromierung unterwirft, so dass man eine Verbindung der Formel:

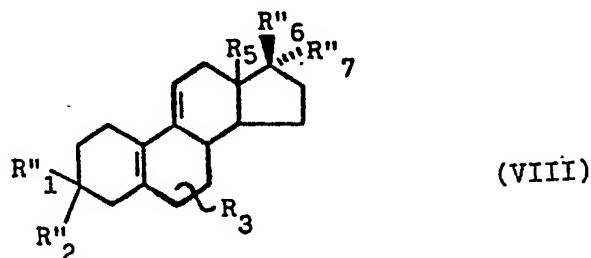
15



20

erhält, worin R_3 , R_5 , R''_6 und R''_7 wie oben definiert sind;
2) die freie Carbonylgruppe in einer Verbindung der Formel VII schützt, so dass man eine Verbindung der Formel:

25



30

erhält, worin R_3 , R_5 , R''_6 und R''_7 wie oben definiert sind und R''_1 und R''_2 zusammen eine geschützte Oxogruppe bilden; und
3) eine Verbindung der Formel VIII gegebenenfalls in eine Verbindung der Formel V überführt.

Wenn R''_6 eine veresterte Hydroxylgruppe ist, kann diese z.B. mit einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Essigsäure oder Benzoësäure, verestert sein.

5

Die Bromierung und Dehydrobromierung einer Verbindung der Formel VI kann mittels bekannter Methoden ausgeführt werden, z.B. durch Umsetzung mit Brom, Pyridinhydrobromid-perbromid oder Pyrrolidinhydrobromid-perbromid in Pyridin und anschliessende Behandlung mit einer geeigneten Base.

Der Schutz der freien Carbonylgruppe in einer Verbindung der Formel VII kann nach bekannten Verfahrensweisen ausgeführt werden; vorzugsweise wird der Schutz durch Katalisierung ausgeführt und werden herkömmliche Bedingungen angewandt, wie beispielsweise die Umsetzung mit Ethylenglycol in Gegenwart von katalytischen Mengen p-Toluol-sulfonsäure und gegebenenfalls von Ethylorthoformiat.

Die fakultative Ueberführung einer Verbindung der Formel VIII in eine Verbindung der Formel V umfasst z.B. die folgenden Umsetzungen, die in jeder beliebigen bevorzugten Reihenfolge ausgeführt werden können:

- a) Verseifung einer Verbindung der Formel VIII, worin R''_6 eine veresterte Hydroxylgruppe ist, so dass man eine Verbindung der Formel V erhält, worin R'_6 eine freie Hydroxylgruppe bedeutet, R'_7 Wasserstoff bedeutet und R'_1 und R'_2 zusammen eine geschützte Oxo-gruppe bilden;
- b) Oxidation einer unter a) oben erhaltenen Verbindung der Formel V unter Bildung des entsprechenden 17-Oxo-derivates, gefolgt von nukleophiler Addition an die

- 17-Oxogruppe mit einem metallorganischen Reagens, das eine Gruppe R''_7 enthält, wobei R''_7 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Alkinyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, so dass man eine Verbindung der Formel V erhält,
- 5 worin R'_6 freies Hydroxyl bedeutet und R'_7 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Alkinyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet und R'_1 und R'_2 zusammen eine geschützte Oxogruppe bilden;
- 10 c) Reduktion an der geschützten Oxogruppe, die durch R''_1 und R''_2 oder durch R'_1 und R'_2 dargestellt wird, wobei man eine Verbindung der Formel V erhält, worin R'_1 und R'_2 beide Wasserstoff bedeuten; oder
- 15 d) Entfernung der Schutzgruppe von der durch R''_1 und R''_2 oder durch R'_1 und R'_2 dargestellten Oxogruppe und Wittig-Reaktion mit einer Verbindung der Formel $(\emptyset)_3P^{(+)}-\text{CH}_3 \cdot \text{Hal}^{(-)}$, worin \emptyset und Hal wie oben definiert sind, so dass man eine Verbindung der Formel V erhält, worin R'_1 und R'_2 zusammen die Gruppe $=\text{CH}_2$ bilden.
- 20

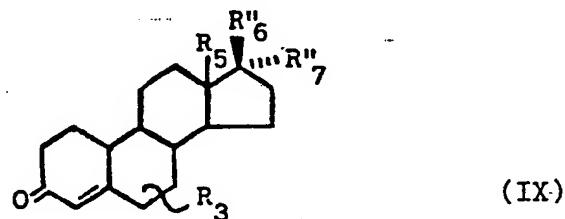
Die oben angegebenen Umsetzungen können nach bekannten Methoden unter Befolgung herkömmlicher Verfahrensweisen ausgeführt werden.

- 25 Insbesondere kann z.B. die Verseifungsreaktion
- a) beispielsweise mit einem Alkalimetallhydroxid, z.B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, in einem alkoholischen, z.B. methanolischen, Medium nach bekannten Methoden ausgeführt werden, während für die unter b), c)
- 30 und d) angegebenen Reaktionen ähnliche Bedingungen angewandt werden können, wie sie vorstehend in dieser Beschreibung für analoge Reaktionen beschrieben wurden.

- 19 -

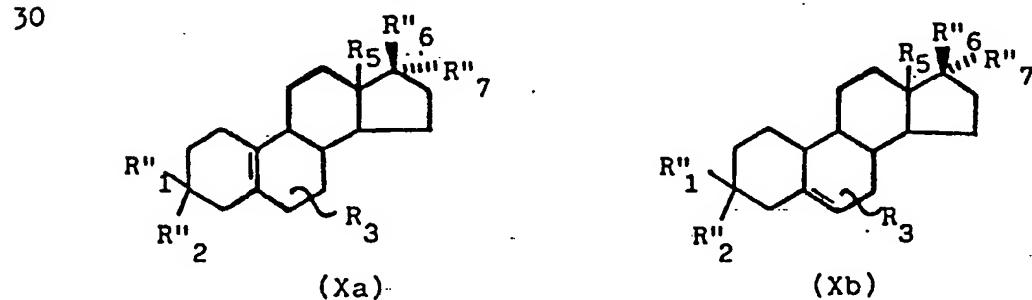
Insbesondere kann z.B. die Oxidation einer Verbindung der Formel V, worin R'6 freies Hydroxyl bedeutet und R'7 Wasserstoff bedeutet, zu dem entsprechenden 17-Oxo-derivat in analoger Weise ausgeführt werden, wie sie oben für die Herstellung einer Verbindung der Formel IV beschrieben wurde. In ähnlicher Weise kann die nukleophile Addition an die genannte 17-Oxogruppe z.B. mit einem metallorganischen Reagens der Formel (R'')7CuLi oder R'')7Li oder R'')7MgX, worin R'')7 und X wie oben definiert sind, ausgeführt werden, wobei man in analoger Weise arbeitet, wie sie oben für die Umsetzung zwischen einer Verbindung der Formel III und den analogen metallorganischen Verbindungen beschrieben wurde.

15 Die Verbindungen der Formel VI können durch Schützen, z.B. durch Ketalisierung wie oben angegeben, einer Verbindung der Formel:



25 worin R_3 , R_5 , R''_6 und R''_7 wie oben definiert sind, erhalten werden.

Ein Gemisch von $\Delta_5(10)$ - und $\Delta_5(6)$ -Isomeren
der Formel (Xa) bzw. (Xb):

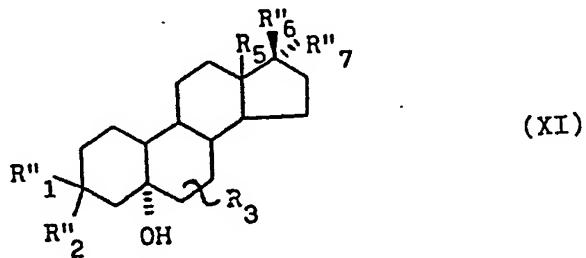


worin R''_1 , R''_2 , R_3 , R_5 , R''_6 und R''_7 wie oben definiert sind, wird erhalten.

Das $\Delta^5(10)$ -Isomer wird von dem Gemisch z.B. durch fraktionierte Kristallisation oder durch Chromatographie abgetrennt, und dann wird die Oxogruppe in herkömmlicher Weise von der Schutzgruppe befreit.

Alternativ können die Verbindungen der Formel VI auch erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel:

15



worin R''_1 , R''_2 , R_3 , R_5 , R''_6 und R''_7 wie oben definiert sind, der Wasserabspaltung unterwirft und dann die Schutzgruppe von der Oxo-funktion entfernt.

Die Wasserabspaltung kann z.B. mit einem Wasserabspaltungsmittel, das aus $SOCl_2$, P_2O_5 und Dicyclohexyl-carbodiimid gewählt ist, ausgeführt werden, wobei man in einem inerten wasserfreien Lösungsmittel, wie z.B. Pyridin, Tetrahydrofuran, Methylenechlorid oder Benzol, arbeitet.

Die Entfernung der Schutzgruppe von der Oxo-funktion kann in herkömmlicher Weise ausgeführt werden, vorzugsweise unter milden Bedingungen, z.B. mit Essigsäure oder Ameisensäure oder Oxalsäure in wässrigem Aceton.

- 21 -

Die Verbindungen der Formel IX sind bekannt [R. Villotti, J. Am. Chem. Soc. 81, 4566 (1959) und J.F. Grunwell, Steroids 27, 6, 759 (1965)] oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

5

Auch die Verbindungen der Formel XI sind bekannte Verbindungen oder können nach bekannten Verfahrensweisen aus bekannten Verbindungen hergestellt werden.

10

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigen Antiprogesteron- und antiglucocorticoide Aktivität.

Obgleich gefunden wurde, dass die erfindungs-
15 gemässen Verbindungen in vitro eine Affinität für die Progesteronrezeptoren des Kaninchenuterus und für die glucocorticoiden Rezeptoren des Rattenthymus haben, wurde jedoch gefunden, dass sie nach Verabreichung in vivo Progesteronantagonisten und Glucocorticoidantagonisten
20 ohne irgendwelche agonistische Wirkung sind.

Die progestomimetischen und antiprogestomimetischen Aktivitäten wurden bei Kaninchen bewertet, indem man die Proliferation der Uterusmucosa nach Mc Phail
25 (J. Physiol. 83, 145, 1934) mass. Die Verbindungen wurden an vier aufeinanderfolgenden Tagen bei verschiedenen Dosierungen allein und zusammen mit einer Standarddosis von Progesteron verabreicht.

30 Die glucocorticoide und antiglucocorticoide Aktivität wurden in dem Leberglycogenanreicherungstest bei Ratten nach G.P. Guthrie (Endocrinology 107, 1393, 1980) bewertet. Ratten, die man 14 Stunden lang hatte hungrig lassen, wurden mit verschiedenen Dosierungen der

Verbindungen allein (glucocorticoide Aktivität) und zusammen mit einer Standarddosis des Glucocorticoids Dexamethason (antiglucocorticoide Aktivität) behandelt, und das Leberglycogen wurde bei nach 7 Stunden getöteten Tieren bestimmt.

5

Progesteron ist ein Schlüsselhormon bei Beginn und bei der Aufrechterhaltung der menschlichen Schwangerschaft und spielt eine Rolle bei verschiedenen hormonabhängigen Tumoren. Im Hinblick auf ihre Antiprogesteronaktivität können die erfindungsgemäßen Verbindungen daher brauchbar beim Auslösen der Menstruation, wenn sie in der Lutealphase des Menstruationszyklus verabreicht werden, bei der Verhinderung der Implantation, wenn sie 15 bei der Nidation verabreicht werden, und beim Auslösen von Fehlgeburten, wenn sie in einem frühen Stadium der Schwangerschaft verabreicht werden.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Steuerung von hormonalen Ungleichgewichtszuständen und als Antitumormittel für die Behandlung von hormonabhängigen Tumoren, wie beispielsweise Brustkrebs und Krebs der Uterusmucosa, brauchbar sein.

25 Dank ihrer antiglucocorticoiden Aktivität sind die erfindungsgemäßen Verbindungen auch brauchbar für die Behandlung von z.B. Glucocorticoidhypersekretion, Alterungserscheinungen ganz allgemein und Hypertonie.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in jeder beliebigen geeigneten Weise verabreicht werden, z.B. oral, parenteral, beispielsweise durch intravenöse Injektion oder Infusion oder durch intramuskuläre Injektion, intravaginal oder topisch.

Die orale Verabreichung ist für die erfindungsgemässen Verbindungen besonders geeignet, weil das Vorhandensein des Substituenten R₃ am Kohlenstoffatom 6 oder 7 in den Verbindungen der Formel I zu einer gesteigerten 5 Aktivität auf oralem Wege führt.

Die Dosierungen hängen stark vom Gewicht, dem Alter, dem Zustand und der Krankengeschichte des zu behandelnden Patienten ab.

10

Für die orale Verabreichung kann der Dosierungsbereich z.B. zwischen 10 und 500 mg einmal oder mehrmals täglich während einiger Tage liegen.

15

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparate werden gewöhnlich nach herkömmlichen Methoden hergestellt und werden in einer pharmazeutisch geeigneten Form verabreicht.

20

Z.B. können die festen oralen Formen, z.B. Tabletten und Kapseln, zusammen mit der aktiven Verbindung Verdünnungsmittel, z.B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Cellulose, Maisstärke und Kartoffelstärke; Gleitmittel, z.B. Siliciumdioxid, Talkum, Stearinsäure, Magnesium- 25 oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglycole; Bindemittel, z.B. Stärken, Gummiarabikums, Gelatine, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon; Sprengmittel, z.B. eine Stärke, Alginsäure, Alginat, "Sodium starch glycollate" (Britische Pharmakopoe 1980, Band 2, Appendix IA-A37); 30 aufschäumende Gemische; Farbstoffe; Süßungsmittel; Netzmittel, z.B. Leцитin, Polysorbate, Laurylsulfate; und allgemein nicht toxische und pharmakologisch inaktive Substanzen, die in pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden, enthalten.

Die genannten pharmazeutischen Präparate können in bekannter Weise hergestellt werden, z.B. durch Mischen, Granulieren, Tablettieren, Ueberziehen mit Zucker oder Filmbeschichtungsprozesse.

5 Die flüssigen Dispersionen für die orale Verabreichung können z.B. Sirupe, Emulsionen oder Suspensions sein.

10 Die Sirupe können als Träger z.B. Saccharose oder Saccharose mit Glycerin und/oder Mannit und/oder Sorbit enthalten; insbesondere kann ein Sirup, der an Diabetespatienten verabreicht werden soll, als Träger nur Produkte enthalten, die nicht zu Glucose metabolisierbar sind oder nur in sehr kleiner Menge zu Glucose metabolisierbar sind, wie Sorbit.

15 Die Suspensionen und die Emulsionen können als Träger z.B. ein natürliches Gummi, Agar, Natriumalginat, Pectin, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylalkohol enthalten.

20 Die Suspensionen oder Lösungen für die intramuskuläre Injektion können zusammen mit der aktiven Verbindung einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger, z.B. steriles Wasser, Olivenöl, Ethyloleat, Glycole, z.B. Propylenglycol, und gewünschtenfalls eine geeignete Menge Lidocainhydrochlorid enthalten.

25 Die Lösungen für die intravenöse Injektion oder Infusion können als Träger z.B. steriles Wasser enthalten, oder vorzugsweise können sie in Form von sterilen wässrigen isotonischen Kochsalzlösungen vorliegen.

- 25 -

Die Vaginaltabletten können zusammen mit der aktiven Verbindung einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger, z.B. Kakaobutter, Polyethylenglycol, einen oberflächenaktiven Polyoxyethylensorbitanfettsäureester oder 5 Lecithin, enthalten.

Präparate für die topische Anwendung, wie z.B. Cremes, Lotionen oder Pasten, können z.B. hergestellt werden, indem man den aktiven Bestandteil mit einem herkömmlichen ölichen oder emulgierenden Excipients mischt. 10 15

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert, aber nicht beschränkt, wobei die Abkürzungen THF, DMSO und TLC für Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid 15 und Dünnschichtchromatographie stehen.

Beispiel 1

Eine Aufschlammung von 19-nor-5 α -Hydroxy-6 β -methyl-3-oxo-17 β -hydroxyandrostan-3,3-ethylendioxy-17-acetat (12,69 g) in 190 ml Pyridin wurde mit Hilfe eines äusseren Bades abgekühlt, und dann wurden unter Röhren 12,7 ml SOCl₂ in das Gefäss getropft, und die Temperatur wurde unter 5 °C gehalten. Als die Zugabe beendet war, wurde das Gemisch 10 Minuten lang gerührt; dann wurde 25 Wasser (200 ml) zugesetzt, und die wässrige Schicht wurde mehrere Male mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde entfernt, wobei 14,2 g rohes 6 β -Methyl-17 β -hydroxy-3,3-ethylendioxy-5,10-30 östren-3-on-17-acetat erhalten wurden. [NMR (CDCl₃), δ: 0,81 (3H,s); 1,05 (3H,d); 2,03 (3H,s); 3,98 (4H,s); 4,66 (1H,dd)].

Das rohe Produkt wurde in 130 ml Diethylether gelöst, und die Lösung wurde mit 640 ml 65%iger wässriger Essigsäure behandelt und 24 Stunden lang bei Raumtemperatur (20 °C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1,3 Liter Wasser verdünnt und mehrere Male mit Ethylacetat extrahiert.

- Die organische Phase wurde getrocknet, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und Essigsäure wurde im azeotropen Gemisch mit Cyclohexan abdestilliert.
- 10 de im azeotropen Gemisch mit Cyclohexan abdestilliert. Das rohe Produkt wurde auf Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches von Diethylether und n-Hexan 1:1 als Eluierungsmittel gereinigt und ergab 7,85 g reines öliges
 6β -Methyl-17 β -hydroxy-5,10-östren-3-on-17-acetat
- 15 [NMR (CDCl_3), δ : 0,84 (3H,s, C_{18}); 1,04 (3H,d, C_6); 2,04 (3H,s); 2,63 (1H,d, C_4); 2,98 (1H,d, C_4); 4,65 (1H,dd, C_{17})].

Unter Anwendung der gleichen Methode wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 20 6β -Ethyl-17 β -hydroxy-5,10-östren-3-on-17-acetat;
 6β -n-Propyl-17 β -hydroxy-5,10-östren-3-on-17-acetat;
 6β -Isopropyl-17 β -hydroxy-5,10-östren-3-on-17-acetat;

- Wenn 6β -Methyl-17 β -hydroxy-5,10-östren-3-on-17-acetat (7,15 g) in 500 ml trockenem Benzol gelöst wurde und 50 g basisches Al_3O_3 zugesetzt wurden, das Gemisch eine Stunde lang zum Rückfluss erhitzt wurde, das Al_2O_3 abfiltriert wurde und das Lösungsmittel entfernt wurde, wurde rohes 6α -Methyl-17 β -hydroxy-5,10-östren-3-on-17-acetat (7,1 g) erhalten; die chromatographische Reinigung auf Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches von Ethylacetat und n-Hexan 1:1 ergab 4 g reines 6α -Methyl-17 β -hydroxy-5,10-östren-3-on-17-acetat (Oel).

Beispiel 2

Zu einer Lösung von 6β -Methyl- 17β -hydroxy- $5,10$ -östren- 3 -on- 17 -acetat (7,85 g) in 380 ml trockenem Pyridin wurden unter Arbeiten in einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff und unter Kühlen mit einem äusseren Bad 9,9 g Pyridiniumhydrobromid-perbromid in Portionen zugegeben. Das Gemisch wurde 15 Minuten lang gerührt, dann auf 50 °C erwärmt und eine Stunde lang gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde in 500 ml Wasser abgeschreckt, mit 98%iger H_2SO_4 bis pH = 2 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet; dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und das rohe 6β -Methyl- 17β -hydroxy- $4,5,9,10$ -östradien- 3 -on- 17 -acetat wurde auf Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches von Diethylether und n-Hexan 6:4 chromatographiert, wobei 6,12 g reines 6β -Methyl- 17β -hydroxy- $4,5,9,10$ -östradien- 3 -on- 17 -acetat als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 97 bis 99 °C erhalten wurden;

UV (EtOH), $\lambda_{max} = 304$, $\xi = 19.429$; $[\alpha]_D = -215^\circ$ ($C=1, CHCl_3$); NMR ($CDCl_3$), δ : 0,92 (3H,s); 1,04 (3H,d); 2,02 (3H,s); 4,64 (1H,dd); 5,70 (1H,s).

Gemäss einer analogen Verfahrensweise wurden die folgenden Oestradienderivate hergestellt:

6β -Ethyl- 17β -hydroxy- $4,5,9,10$ -östradien- 3 -on- 17 -acetat;
 6α -Methyl- 17β -hydroxy- $4,5,9,10$ -östradien- 3 -on- 17 -acetat;
 7α -Methyl- 17β -hydroxy- $4,5,9,10$ -östradien- 3 -on- 17 -acetat;
 7α -Ethyl- 17β -hydroxy- $4,5,9,10$ -östradien- 3 -on- 17 -acetat.

30

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 6β -Methyl- 17β -hydroxy- $4,5,9,10$ -östradien- 3 -on- 17 -acetat (9,2 g) in 100 ml trockenem CH_2Cl_2 wurden 6,3 ml Ethylenglycol, 7,5 ml

Ethylorthoformiat und 0,24 g p-Toluolsulfonsäure zugegeben; dann wurde das Gemisch auf 40 °C erwärmt und 1,5 Stunden lang gerührt.

5 Das Reaktionsgemisch wurde mit Triethylamin neutralisiert, mit 100 ml Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung gewaschen und getrocknet; das Lösungsmittel wurde dann entfernt, wobei 10 g rohes 6β-Methyl-17β-hydroxy-3,3-ethylendioxy-5,10-9,11-östradien-3-on-17-acetat erhalten wurden.

10 Das rohe Produkt wurde in 150 ml Methanol gelöst und mit 6 g Lithiumhydroxid und 50 ml Wasser behandelt. Die Lösung wurde 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 2-normaler HCl neutralisiert; das Methanol wurde abdestilliert, und der Rückstand wurde mit Ethylacetat extrahiert.

15 Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft und ergab 9,7 g 6β-Methyl-17β-hydroxy-3,3-ethylendioxy-5,10-9,11-östradien-3-on. Zu einer Lösung von 6,44 g des rohen 6β-Methyl-17β-hydroxy-3,3-ethylendioxy-5,10-9,11-östradien-3-ons in 60 ml eines Gemisches aus trockenem DMSO und Benzol 1:1 wurden 12,1 g 20 Dicyclohexylcarbodiimid, 1,57 ml Pyridin und 0,77 ml Trifluoressigsäure zugesetzt, und dann wurde das Gemisch 5 Stunden lang bei 20 °C gerührt. Als die Oxidation beendet war (TLC-Ueberwachung), wurde das Gemisch mit 90 ml Benzol verdünnt, die Festsubstanz wurde durch Absaugen abfiltriert, und die organische Phase wurde im Vakuum eingedampft. Das erhaltene rohe Produkt wurde auf Kieselgel (Diethylether:n-Hexan:Triethylamin 50:50:0,2 als Eluierungsmittel) chromatographiert und ergab 5,74 g rohes 25 6β-Methyl-3,3-ethylendioxy-5,10-9,11-östradien-3,17-dion;

30

$[\alpha]_D = +267^\circ$ (C=1, CHCl_3); NMR (CDCl_3), δ : 0,88 (3H,s); 1,12 (3H,d); 3,98 (4H,s); 5,56 (1H,m).

- Gemäss einer analogen Verfahrensweise wurden
- 5 die unten aufgeführten Verbindungen hergestellt:
 6 β -Ethyl-3,3-ethylendioxy-5,10-9,11-östradien-3,17-dion;
 6 β -Propyl-3,3-ethylendioxy-5,10-9,11-östradien-3,17-dion;
 6 α -Methyl-3,3-ethylendioxy-5,10-9,11-östradien-3,17-dion;
 6 α -Ethyl-3,3-ethylendioxy-5,10-9,11-östradien-3,17-dion;
 10 7 α -Methyl-3,3-ethylendioxy-5,10-9,11-östradien-3,17-dion;
 7 α -Ethyl-3,3-ethylendioxy-5,10-9,11-östradien-3,17-dion.

Beispiel 4

- In eine 2,2-molare Lösung von Ethylmagnesium-
- 15 bromid in trockenem THF (120 ml) liess man 2 Stunden lang auf Calciumchlorid getrocknetes Methylacetylen perlen,
 wobei man mit einem äusseren thermostatischen Bad auf 30 °C
 kühlte. Dann wurde unter einer trockenen Argonatmosphäre
 eine Lösung von 8,6 g 6 β -Methyl-3,3-ethylendioxy-5,10-9,11-
 20 östradien-3,17-dion in 35 ml trockenem THF in das Gemisch
 getropft. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang ge-
 rührt, dann in 500 ml eines Gemisches aus Eiswasser und
 NH_4Cl abgeschreckt und mehrere Male mit Diethylether ex-
 trahiert.

- 25 Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen
 und getrocknet, und das Lösungsmittel wurde entfernt; der
 rohe Rückstand wurde auf Al_2O_3 unter Verwendung eines Ge-
 misches von Ethylacetat und n-Hexan 10:90 als Eluierungs-
 30 mittel gereinigt und ergab 8,7 g reines 6 β -Methyl-17 β -
 hydroxy-17 α -(1-propinyl)-3,3-ethylendioxy-5,10-9,11-
 östradien-3-on; $[\alpha]_D = +161^\circ$ (C=1, CHCl_3); NMR (CDCl_3), δ :
 0,84 (3H,s); 1,09 (3H,d); 1,83 (3H,s); 3,98 (4H,s);
 5,55 (1H,m).

- Nach einer analogen Verfahrensweise wurden die unten aufgeführten Verbindungen hergestellt:
- 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-3,3-ethylendioxy-
5,10-9,11-östradien-3-on;
- 5 6 β -Propyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-3,3-ethylendioxy-
5,10-9,11-östradien-3-on;
- 6 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-3,3-ethylendioxy-
5,10-9,11-östradien-3-on;
- 6 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-3,3-ethylendioxy-
10 5,10-9,11-östradien-3-on;
- 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-3,3-ethylendioxy-
5,10-9,11-östradien-3-on;
- 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-3,3-ethylendioxy-
5,10-9,11-östradien-3-on.
- 15 Gemäss einer analogen Verfahrensweise, aber unter Verwendung von Acetylen anstelle von Methylacetylen wurden die unten aufgeführten entsprechenden Ethinylverbindungen hergestellt:
- 20 6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-3,3-ethylendioxy-
5,10-9,11-östradien-3-on;
- 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-3,3-ethylendioxy-
5,10-9,11-östradien-3-on;
- 6 β -Propyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-3,3-ethylendioxy-
25 5,10-9,11-östradien-3-on;
- 6 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-3,3-ethylendioxy-
5,10-9,11-östradien-3-on;
- 6 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-3,3-ethylendioxy-
5,10-9,11-östradien-3-on;
- 30 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-3,3-ethylendioxy-
5,10-östradien-3-on;
- 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-3,3-ethylendioxy-
5,10-9,11-östradien-3-on.

Beispiel 5

- Eine Lösung von 6β -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)-3,3-ethylenedioxy-5,10-9,11-östradien-3-on (7,78 g) in 100 ml CH_2Cl_2 , die auf -5 bis -10 °C gekühlt
- 5 war, wurde portionenweise mit 4,78 g m-Chlorperbenzoësäure behandelt und 45 Minuten lang gerührt. Dann wurden unter Röhren 4,62 g K_2CO_3 zugegeben, und man liess die Aufschlammung sich in 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmen.
- 10 Die Festsubstanz wurde abfiltriert, und die organische Phase wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit 5%iger wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, dann getrocknet, und das Lösungsmittel wurde entfernt.
- 15 Das rohe Produkt wurde auf Kieselgel unter Verwendung einer Mischung von n-Hexan, Ethylacetat und Triethylamin 70:30:0,2 als Eluierungsmittel chromatographiert und er gab 3,85 g 6β -Methyl-5,10- α -epoxid- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)-3,3-ethylenedioxy-9,11-östren-3-on; $[\alpha]_D = -1,1^\circ$ ($C=1$, CHCl_3); NMR (CDCl_3), δ : 0,83 (3H,s); 1,14 (3H,d); 1,85 (3H,s); 3,92 (4H,m); 6,04 (1H,m).

Unter Anwendung einer analogen Verfahrensweise

25 wurden die 5,10- α -Epoxidderivate der in Beispiel 4 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Beispiel 6

- Eine 1-molare Lösung von p-Dimethylamino-phenylmagnesiumbromid in THF (240 ml) wurde unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre auf -30 °C abgekühlt, und dann wurden 1,20 g CuCl zugegeben. Das Gemisch wurde 20 Minuten lang gerührt, und dann wurde unter Kühlung auf -30 °C mit einem äusseren Bad eine Lösung von 15 g 6β -Methyl-5,10- α -

epoxid- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)-3,3-ethylendioxy-
9,11-östren-3-on in 80 ml THF tropfenweise zugegeben.

- Die Temperatur wurde eine Stunde lang auf -30 °C gehalten, worauf man sie auf Raumtemperatur steigen liess.
- 5 Das Gemisch wurde mit 500 ml eiskalter NH₄Cl-Lösung abgeschreckt und mit Ethylacetat extrahiert; die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet, und das Lösungsmittel wurde entfernt.
- 10 Das rohe Produkt wurde auf einer Kieselgelsäule unter Verwendung eines Gemisches von n-Hexan, Ethylacetat und Triethylamin 60:40:0,2 als Eluierungsmittel gereinigt und ergab 14,1 g 6 β -Methyl-5 α ,17 β -dihydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-9,10-östren-3-on; $[\alpha]_D = -13^\circ$ (C=1, CHCl₃); NMR (CDCl₃), δ: 0,44 (3H,s); 1,05 (3H,d); 1,96 (3H,s); 2,90 (6H,s); 4,00 (4H,m); 4,16 (1H,m); 6,70 (2H,d); 7,10 (2H,d).

Beispiel 7

- 20 Zu einer gekühlten 1-molaren Lösung von 3-(N,N-Dimethylamino)-propyl-magnesiumbromid in THF (80 ml) wurden 8,40 g Dimethylsulfid-CuBr-Komplex, gelöst in 40 ml THF, unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Gemisch wurde 15 Minuten lang bei 0 °C gerührt; dann 25 wurde eine Lösung von 6 β -Methyl-5,10- α -epoxid-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-3,3-ethylendioxy-9,11-östren-3-on (5 g) in 25 ml THF tropfenweise zugesetzt.

- Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei 30 0 °C gerührt, dann liess man es sich auf Raumtemperatur erwärmen und schreckte es mit 200 ml eiskalter 20%iger Ammoniumchloridlösung ab. Die Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann

getrocknet, und das Lösungsmittel wurde bei verminderter Druck abdestilliert, wobei ein rohes Produkt erhalten wurde. Dieses wurde auf Kieselgel chromatographiert und mit einem Gemisch aus Cyclohexan, Ethylacetat und Triethylamin 50:50:0,2 eluiert und ergab 3,4 g 6 β -Methyl-5 α ,17 β -dihydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(3-N,N-dimethylaminopropyl)-3,3-ethylendioxy-9,10-östren-3-on; NMR (CDCl₃), δ : 0,45 (3H,s); 1,05 (3H,d); 1,90 (3H,s); 2,25 (6H,s); 4,00 (4H,m); 4,15 (1H,m).

10

Beispiel 8

In einer inerten Atmosphäre von trockenem Argon wurde eine 1-molare Lösung von p-Trifluormethylphenyl-magnesiumbromid in THF (50 ml) auf -25 °C abgekühlt, und dann wurden 0,22 g CuCl zugesetzt. Das Gemisch wurde 10 Minuten lang gerührt; dann wurde eine Lösung von 6 β -Methyl-5,10- α -epoxid-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-3,3-ethylendioxy-9,11-östren-3-on (2,5 g) in 20 ml trockenem THF zugetropft, während die Temperatur auf -25 °C gehalten wurde. Die Lösung wurde 90 Minuten lang gerührt; dann wurde das Reaktionsgemisch mit 100 ml einer 5%igen wässrigen NH₄Cl-Lösung und Eis abgeschreckt.

Das Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert, und die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt, und der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung eines Gemisches von Methylenechlorid und Methanol 90:10 als Eluierungsmittel gereinigt und ergab 1,8 g 6 β -Methyl-5 α ,17 β -dihydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-trifluormethylphenyl)-3,3-ethylendioxy-9,10-östren-3-on; NMR (CDCl₃), δ : 0,45 (3H,s); 1,04 (3H,d); 1,96 (3H,s); 4,00 (4H,m); 4,15 (1H,m); 6,71 (2H,d); 7,10 (2H,d).

Beispiel 9

Zu einer Lösung von Dimethylsulfid-CuBr-Komplex (4,2 g) in 15 ml trockenem THF wurden 40 ml einer 1-molaren Lösung von 4-(N,N-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl-magnesiumbromid in THF unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre tropfenweise zugegeben, während die Reaktionstemperatur mit einem äusseren Kühlbad auf 0 °C gehalten wurde. Nach halbstündigem Rühren wurde eine Lösung von 6β-Methyl-5,10α-epoxid-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-3,3-ethylenedioxy-9,11-östren-3-on (2,5 g) in 20 ml trockenem THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang bei 0 °C gerührt und dann in 100 ml 5%iger eiskalter Ammoniumchloridlösung abgeschreckt.

Die Lösung wurde mit Diethylether extrahiert, und die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Der Ether wurde dann entfernt, wobei ein rohes Produkt erhalten wurde, das auf Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan, Ethylacetat und Triethylamin 60:40:0,1 als Eluierungsmittelphase gereinigt wurde und reines 6β-Methyl-5α,17β-dihydroxy-17α-(1-propinyl)-11β-(4-N,N-dimethylaminoethoxy-phenyl)-3,3-ethylenedioxy-9,10-östren-3-on (1,75 g) ergab; NMR (CDCl_3), δ:

0,46 (3H,s); 1,05 (3H,d); 1,95 (3H,s); 2,38 (6H,s);
4,00 (4H,m); 6,75 (2H,d); 7,10 (2H,d).

Beispiel 10

Zu einer Lösung von 6β-Methyl-5α,17β-dihydroxy-17α-(1-propinyl)-11β-(4-dimethylaminophenyl)-3,3-ethylenedioxy-9,10-östren-3-on (11,3 g) in 400 ml Methanol wurden 14 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt, und die Lösung wurde 30 Minuten lang bei 25 °C gerührt.

In dieser Zeit war die Deketalisierung beendet, und das Reaktionsgemisch wurde mit 1000 ml Diethylether verdünnt und mit 350 ml 1-normaler wässriger Natriumhydroxidlösung neutralisiert.

5

Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet, und der Ether wurde entfernt. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat 50:50 als Eluierungsmittel gereinigt und ergab 9,2 g reines 10 6β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on; $[\alpha]_D = +149,5^\circ$

15 (C=1, CHCl₃); UV (EtOH), $\lambda_{max} = 262$, $\varepsilon = 17.764$; $\lambda_{max} = 306$, $\varepsilon = 19.403$; NMR (CDCl₃), δ : 0,55 (3H,s); 1,28 (3H,d); 1,87 (3H,s); 2,88 (6H,s); 4,36 (1H,m); 5,80 (1H,s); 6,68 (2H,d); 7,04 (2H,d).

20

Beispiel 11

Unter Anwendung der in Beispiel 10 beschriebenen Verfahrensweise wurden, ausgehend von entsprechenden Zwischenprodukten, die gemäss den Beispielen 6, 7, 8 und 9 hergestellt waren, die folgenden Verbindungen erhalten:

25 6 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;

6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(3-N,N-dimethylaminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;

6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-trifluoromethylphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;

30 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-N,N-dimethylaminoethoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;

7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;

- 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(3-N,N-di-methylaminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-trifluor-methylphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
5 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-N,N-di-methylaminoethoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-methoxy-phenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethyl-aminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
10 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(3-N,N-di-methylaminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-trifluor-methylphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
15 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethyl-aminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethyl-aminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(3-N,N-di-methylaminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
20 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-trifluor-methylphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-N,N-di-methylaminoethoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
25 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-methoxy-phenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-dimethylamino-phenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(3-N,N-dimethyl-aminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
30 6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-trifluormethyl-phenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-N,N-dimethyl-aminoethoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;

- 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-dimethylamino-phenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(3-N,N-dimethyl-aminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 5 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-trifluormethyl-phenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
 7 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-N,N-dimethyl-aminoethoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
 6 β -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-methoxyphenyl)-
- 10 4,5-9,10-östradien-3-on;
 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-dimethylamino-phenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(3-N,N-dimethyl-aminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 15 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-trifluormethyl-phenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
 6 β -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-N,N-dimethyl-aminoethoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-dimethylamino-phenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 20 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(3-N,N-dimethyl-aminopropyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-trifluormethyl-phenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
- 25 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-N,N-dimethyl-aminoethoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on;
 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-11 β -(4-methoxyphenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on.

30

Beispiel 12

Zu einer Lösung von 6 α -Methyl-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5-9,10-östradien-3-on (1,12 g) in 4 ml Dimethylsulfoxid wurden tropfenweise 7 ml des Ylides zugesetzt, das mit 2,3 g Triphenylphosphoniumiodid und 0,52 g Kalium-tert.-butylat in 10 ml Dimethylsulfoxid hergestellt worden war. Die Lösung wurde

in einer inerten Atmosphäre bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt und dann mit Ammoniumchloridlösung abgeschreckt und mit Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und das rohe Produkt wurde auf Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat 5 85:15 als Eluierungsmittel gereinigt und ergab 0,68 g reines 6α -Methyl-3-methylen- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5,9,10-östradien.

10 In der gleichen Weise wurden die 3-Methylen-derivate der in Beispiel 11 aufgeführten Verbindungen hergestellt, insbesondere:

15 6β -Methyl-3-methylen- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5,9,10-östradien; und
 7α -Methyl-3-methylen- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5,9,10-östradien.

Beispiel 13

Eine Lösung von 6β -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-dimethylaminophenyl)-4,5,9,10-östradien-3-on (2,35 g) in Methanol (25 ml) wurde mit Ethan-1,2-dithiol (1 ml) und Bortrifluorid (0,7 g) umgesetzt. Das Gemisch wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft und ergab das 3-Thioketal.

25 Zu einer Suspension des rohen 6β -Methyl-3-oxo-3,3-ethylenthiosketal-4,5,9,10-östradiens (2,4 g) in 20 ml trockenem Diethylether und 50 ml flüssigem Ammoniak wurden 0,5 g Natriummetall zugegeben; dann wurde Ethanol zu-30 gesetzt, bis die blaue Färbung verschwunden war, und das Ammoniak wurde verdampft.

Der Rückstand wurde mit 50 ml 5%iger wässriger Ammoniumchloridlösung behandelt und dann mit Diethylether

extrahiert. Die Reinigung auf einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat 80:20 als Eluierungsmittel ergab 1,35 g reines 6β -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-dimethylaminophenyl)-5- $4,5,9,10$ -östradien.

Gemäss einer analogen Verfahrensweise wurden die 3-Desoxo-östradienderivate der in Beispiel 11 aufgeführten Oestradien-3-on-Verbindungen hergestellt, insbesondere:
 7α -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-dimethylaminophenyl)- $4,5,9,10$ -östradien.

Beispiel 14

Tabletten, die je 0,120 g wogen und 50 mg der aktiven Substanz enthielten, wurden folgendermassen hergestellt:

Zusammensetzung (für 10 000 Tabletten)

15	6 β -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-dimethylamino-phenyl)- $4,5,9,10$ -östradien-3-on	500 g
20	Lactose	500 g
	Maisstärke	180 g
	Talkumpulver	15 g
25	Magnesiumstearat	5 g

Das 6β -Methyl- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)- 11β -(4-dimethylamino-phenyl)- $4,5,9,10$ -östradien-3-on, die Lactose und die Hälfte der Maisstärke wurden gemischt; das Gemisch wurde dann durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,5 mm gepresst. Maisstärke (10 g) wurde in

47
- 40 -

3617883

warmem Wasser (90 ml) suspendiert, und die resultierende
Paste wurde verwendet, um das Pulver zu granulieren. Das
Granulat wurde getrocknet und auf einem Sieb mit einer
Maschenweite von 1,4 mm zerkleinert; dann wurden die
restliche Menge der Stärke, das Talkum und das Magnesium-
5 stearat zugegeben, sorgfältig vermischt und zu Tabletten
verarbeitet.

E

10

15